Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Über die Reaktion der Nebennierenrinde auf Belastung unter Einwirkung synthetischer Corticosteroide

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Petersen
aus Oschersleben/Bode

1965

8303

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Heni

Über die Reaktion der Nebennierenrinde auf Belastung unter Einwirkung synthetischer Corticosteroide

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Martin Petersen
aus Oschersleben/Bode

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. med. W. SCHULTE

Berichterstatter: Professor Dr. med. F. HENI

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Herrn Professor Dr. F. Heni bin ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Einleitung.....1

Untersuchungsweg und Vorversuche.....4

Bestimmungsmethode.....9

Ergebnisse.....11

Erörterung der Ergebnisse.....15

Zusammenfassung.....23

Literaturverzeichnis.....24

Lebenslauf

I. EINLEITUNG

Setzt man Tiere eine gewisse Zeit lang verschiedenartigen Belastungen aus, dann entwickelt sich schon nach wenigen Tagen eine Hypertrophie der Nebennierenrinde.

Diese Beobachtung von SELYE 642, 43) ließ vermuten, daß den Nebennieren eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die Reaktion des Organismus auf unspezifische Einwirkungen zukommt. Wie diese Aktivierung der Nebennierenrinde zustande kommt, war zunächst unklar, bis SAYERS u. SAYERS (41) ihre Theorie veröffentlichten. Demnach soll unter Belastung der Verbrauch (Utilisation) an Nebennierenrindenhormon erhöht sein, die Konzentration im Blut absinken. Ein erniedrigter Hormonspiegel im Blut sei der adaequate Reiz für die Hypophyse, vermehrt ACTH freizusetzen.

Andere Beobachtungen schienen die Richtigkeit dieser Theorie zu bestätigen: So findet man, daß die Nebennieren atrophisch werden, wenn man längere Zeit Extrakte aus Nebennieren oder Cortisol zuführt (25). Umgekehrt ist die Konzentration von ACTH bei der Nebennierenrindeninsuffizienz im Plasma erhöht (1).

Nun hat sich aber nie nachweisen lassen, daß der Corticoidspiegel im Blut tatsächlich absinkt, wenn der Organismus solchen Belastungen ausgesetzt ist. Vielmehr konnte man am isolierten Skelettmuskel zeigen, daß das Gewebe unter Belastung nicht vermehrt Neben-

nierenrindennormon aufnimmt bzw. verbraucht (2).

YATES u. Mit. (56, 57) machten daher die zusätzliche Annahme, daß durch eine direkte Wirkung der Belastung der Regulationsmechanismus des Hypophysennebennierenrindensystems so umgestellt wird, daß der Plasmacortisolspiegel auf ein höheres Niveau einreguliert wird, auch unter diesen Umständen würde die ACTH Abgabe durch die Höhe des Plasmacortisolspiegels gesteuert.

Indessen zeigen Untersuchungen an operierten Querschnittgelähmten (24), daß die Ausschüttung von ACTH wahrscheinlich nicht vom Cortisolspiegel im Blut, sondern vom ZNS kontrolliert wird. Durch psychische Belastungen kommt es in jedem Fall zu einer gewissen Aktivierung der Hypophyse und der Nebenniere, diese erste Reaktion auf die Operationsbelastung tritt bei allen Querschnittgelähmten ein. Die zweite Reaktion, die durch die Traumatisierung des Gewebes bedingt ist, tritt nur auf, wenn die neurale Leistung über das Rückenmark zum Zwischenhirn intakt ist. Bei einer Operation unterhalb der Querschnittlähmung bleibt diese zweite Reaktion aus; man muß annehmen, daß in diesem Fall kein ACTH freigesetzt wird, denn auf eine ACTH-Injektion erfolgt stets ein normaler Anstieg des Plasmacortisols.

In den letzten Jahren ist die Bedeutung des Zwischenhirns für die Regulation der ACTH Sekretion der Hypophyse immer mehr in den Vordergrund gerückt. Zahlreiche Untersuchungen ergaben, daß ein im vorderen Zwischen-

hirn gebildetes Polypeptid, der sogenannte "Corticotropin Releasing Factor" (CRF) auf Systemreize über das portale Gefäßsystem dem HVL in erhöhtem Maße zugeführt wird (28, 14).
Die Abgabe erfolgt im Tierexperiment an Ratten im Laufe von Minuten und geht dem Anstieg des Corticosteron immer voraus.
Ohne die intakte Verbindung zum Hypothalamus ist eine geregelte Funktion der Hypophyse nicht möglich: Hypophysen, die unter die Nierenkapsel transplantiert werden, können weder in Ruhe noch unter Belastung genügende Mengen von ACTH freisetzen; es entwickeln sich Verhältnisse wie nach einer Hypophysektomie (32).

Die Hemmung der ACTH-Abgabe bei chronischer Verabreichung von Corticoiden ist bei Tier und Mensch sichergestellt. Unklar ist dagegen, ob in einer Stress-Situation nach verausgehender Verabreichung von Cortisol bzw. Prednisonen die Abgabe von ACTH gehemmt werden kann. In mehreren Untersuchungen ergaben sich je nach Applikationsart der Corticoide, Zeitpunkt und Schwere der Belastung unterschiedliche, zum Teil widersprechende Befunde.
Das Ziel dieser Arbeit ist festzustellen, ob beim Menschen die Reaktion der Nebennierenrinde auf die Operationsbelastung durch synthetische Corticosteroide beeinflußt werden kann.

II. UNTERSUCHUNGSWEG

Die Untersuchungen wurden an Frauen durchgeführt, die innersekretorisch gesund waren und bei denen klinisch kein Anhalt für einen Leberparenchymschaden oder eine Nierenerkrankung bestand.

Wie man aus Tierexperimenten schließen kann, besteht keine feste Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Aktivität der Nebennierenrinde (7). Es ist jedoch bekannt, daß bei extrem Adipösen der Plasmacortisolspiegel erhöht ist; solche Fälle finden sich nicht in unserem Kollektiv.

Unsere untersuchten Patienten wurden aus der Gruppe der mittelschweren Operationen ausgewählt, bei denen eine in etwa gleiche Belastung der Nebennierenrinde gegeben ist. (40). Untersucht wurden insgesamt 31 Patienten, diese teilen sich auf wie folgt:

16	Patienten	mit	Cholecystektomie
2	"	"	Rektumresektion
2	"	"	Appendektomie
1	"	"	Magenresektion
4	"	"	Strumektomie
4	"	"	Radikaloperation der Mamma
1	"	"	Operation einer Mitralstenose
1	"	"	Operation eines Phaeochromozytoms.

Die Praemedikation wurde durchgeführt mit Pethidin, Promethazin, Atropin und Barbiturat. Die Einwikrungen dieser Medikamente auf die Aktivität der Nebennierenrinde wurden nicht berücksichtigt, aus Tierexperimenten sind bei den einzelnen Medikamenten sehr unterschiedliche und bei den verschiedenen Tierspezies sogar entgegengesetzte Wirkungen bekannt (39, 48, 41).

Die Operationen wurden stets in Intubationsnarkose durchgeführt, die durch ein kurzwirkendes Barbiturat eingeleitet und als kombinierte N_2O-O_2-Äthernarkose weitergeführt wurde.

Die unterschiedlichen Blutverluste während und nach der Operation (Nachblutung) haben wir nicht berücksichtigt, da eine Blutung, sofern sie nicht lebensbedrohliche Ausmaße annimmt, keine ausgeprägte Reaktion der Nebennierenrinde verursacht (26).

Bei der Auswahl der synthetischen Corticosteroide haben wir uns bewußt auf Prednisolon und Dexamethason beschränkt.

In orientierenden Vorversuchen wurde die Wirkungsdauer von Dexamethason ermittelt: Bei 7 Versuchspersonen wurde 5 mg Dexamethason i.v. injiziert. Zur Plasmacortisolbestimmung wurden jeweils 10 ml heparinisiertes Blut entnommen, und zwar unmittelbar vorher und 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8 Stunden nach der Injektion.

Tabelle I

Plasmacortisol (µg / 100 ml)

vorher	1	2	3	4	6	8
		Stunden nach der Injektion				
10,4	6,7	1,3	6,4		10,5	
13,0	7,6	1,5	0,8	0,0	2,3	5,7
15,5	8,8	5,9	3,0	4,4	4,4	5,2
11,1		4,2		2,8		
10,3		3,5		1,7		4,3
12,9			1,7			
7,5			2,7		3,1	10,4
Mittelwerte:						
11,5	7,7	3,3	3,3	2,2	4,6	6,4

Die Wirkung von 5 mg Dexamethason i.v. bei 7 gesunden Versuchspersonen.

Schon eine Stunde nach der Injektion sinkt die Konzentration an Cortisol deutlich ab, und in der 2. - 4, Stunde findet man konstant niedrige Werte (2,2 - 3,3 µg/ 100 ml). Nach 6 Stunden ist das Plasmacortisol wieder etwas angestiegen, noch höhere Werte sind 8 Stunden nach Injektion erreicht. (s. Abb. I).

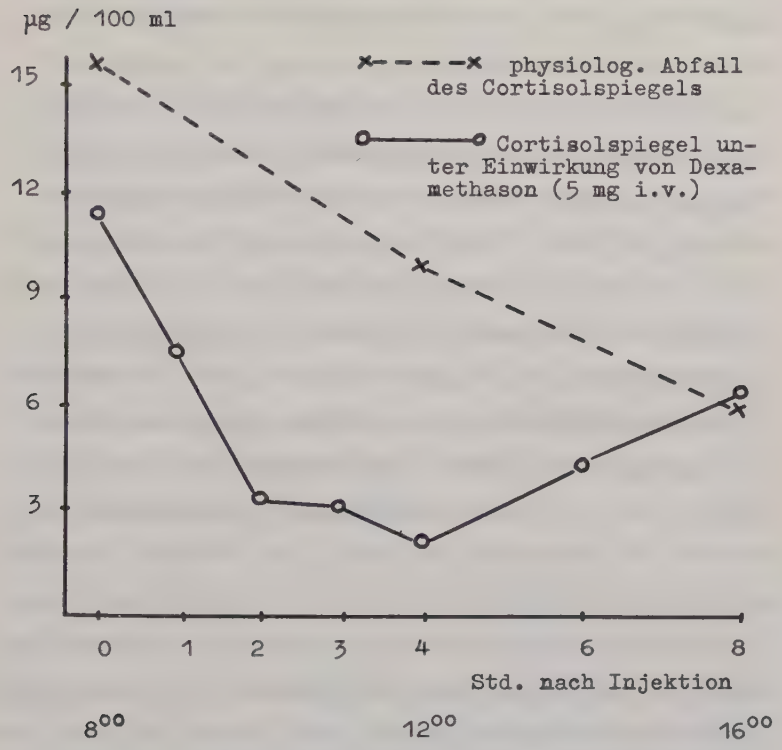


Abb. 1: Cortisolspiegel unter Einwirkung von Dexamethason verglichen mit der normalen Tagesschwankung (nach Brown u. Mit. 1957 (4).

Bei den Ergebnissen dieser Vorversuche ist folgendes zu berücksichtigen: Die Untersuchungen konnten nur in der Zeit von 8 - 16 Uhr durchgeführt werden. In diesem Zeitraum erfolgt der physiologische Abfall des Cortisolspiegels, der durch die rhythmische Änderung der ACTH-Sekre-

tion bedingt ist (17, 33, 35). Es überlagern sich also die Hemmung durch Dexamethason und der physiologische Abfall des Plasmacortisols.
Die in der 2. - 4. Stunde noch nachweisbaren niedrigen Cortisolwerte werden wahrscheinlich nicht durch Cortisol selbst, sondern durch die unspezifische Eigenfluoreszenz im Plasma (Restfluoreszenz) hervorgerufen, deren Größe von Mensch zu Mensch wechselt und die selten ganz beseitigt werden kann. Der Abfall des Cortisols ist daher wahrscheinlich noch etwas größer. 6 - 8 Stunden nach Injektion steigt der Cortisolspiegel wieder an, obwohl der physiologische Abfall des Cortisols bis gegen 24 Uhr anhält; das injizierte Dexamethason ist also nicht mehr wirksam. Der zu dieser Tageszeit (15 - 16 Uhr) physiologische Wert beträgt etwa 40 - 60 % des Wertes am Morgen (4, 37). Der niedrige Wert (6,4 ug/100 ml) 8 Stunden nach Injektion des Dexamethason ist gegenüber den vorhergehenden Werten deutlich erhöht und kann vielleicht schon als physiologischer Plasmacortisolwert angesehen werden.

Die eigentlichen Untersuchungen wurden an 31 Patienten durchgeführt, die in 3 Gruppen eingeteilt wurden:

1. Untergruppe: Diese Gruppe umfaßte 20 Patienten. Bei ihnen sollte untersucht werden, wie die Nebennierenrinde unter normalen Umständen auf diese Belastung reagiert. Zur Plasmacortisolbestimmung wurden jeweils 10 ml heparinisiertes Blut abgenommen, und zwar 1/2 Stunde vor der Operation und 1/2 / 1 / 1 1/2 / 2 / 3 / 6 / 12 / 24 Std. nach Beginn der Operation; bei einem Patienten wurden aber nie mehr als 5 Blutproben abgenommen.

2. Untergruppe: Diese Gruppe umfaßte 5 Patienten. Sie erhielten am Abend vor der Operation und 1 Stunde vor Beginn der Operation jeweils 4 mg kristallines Dexamethason i.m. injiziert. Blutproben zur Bestimmung des Cortisols wurden entnommen 1 Stunde vor der Operation und 3 / 6 / 24 Stunden nach Beginn der Operation.

3. Untergruppe: Diese Gruppe umfaßte 6 Patienten, denen 5 - 10 Minuten vor Beginn der Operation 50 mg Prednisolon i.v. injiziert wurden. Das Plasmacortisol wurde 1/2 Stunde vorher und 1/ 2 / 3 Stunden nach Beginn der Operation bestimmt.

III. METHODE ZUR BESTIMMUNG DES PLASMACORTISOLS

Die 17-Hydroxycorticoide wurden fluorimetrisch nach MATTINGLY (31) bestimmt; dabei wurden geringfügige Modifikationen vorgenommen. Bei Doppelbestimmungen differierten die Werte um etwa 3 µg/100 ml. Die große Schwankungsbreite ist vermutlich durch das verwendete Spektrophotometer bedingt. Aus diesem

Grunde wurden im allgemeinen Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert als endgültiger Wert angegeben. Die fluorimetrische Bestimmung ist ein an sich ziemlich unspezifisches Verfahren und kann deshalb leicht zu Fehlergebnissen führen. Besonders durch Hyperlipaemie werden die Ergebnisse verfälscht (34).
Bei einem solchen Patienten betrug das Plasmacortisol 65 µg/100 ml. Bei der Bestimmung der Blutfettstoffe fand sich:

Phosphatide	745 mg%
gesamte veresterte Fettsren.	1755 mg%
Neutralfett	962 mg%
Cholesterin	505 mg%.

Nachdem diese Werte durch Behandlung normalisiert worden waren, ergab auch die Plasmacortisolbestimmung einen normalen Wert von 9,5 µg/100 ml.
Um zu klären, inwieweit die vorübergehende Lipaemie nach einer fettreichen Mahlzeit das Ergebnis der Cortisolbestimmung im Plasma verfälscht, wurde eine Fettbelastung mit 125 gr Butter vorgenommen. 2 Stunden danach wurde eine Blutprobe abgenommen: Das Plasma war deutlich lipaemisch getrübt, doch der Cortisolwert war verglichen mit dem Ausgangswert nicht erhöht, also sind nicht die Chylomikronen schuld.
Die synthetischen Corticosteroide werden bei dieser fluorimetrischen Bestimmungsmethode nicht mit erfaßt. Wie sich aus Vorversuchen ergab, beträgt die Fluoreszenz von Prednisolon-Na-succinat je nach Konzentration 0,1-0,2 % der Fluoreszenz von Cortisol.

IV. E R G E B N I S S E

Patient	vor Op.	Stunden nach Operationsbeginn 1/2	1	1 1/2	2	3	6	12	24
N.R.	18,9	12,3	31,2	52,2			55,0		
K.G.	5,2	34,5		36,2					
S.G.	22,6	32,3		32,6	35,1	51,6			
S.M.	13,3						60,9		
S.P.	13,3		39,8						
U.E.	28,1		45,3	43,8					
H.H.	17,4		46,5						
B.E.	40,3	31,8	65,3						
G.J.	13,6	33,2	34,7						
K.B.	18,2	23,6	42,9						20,0
H.E.	32,1					41,4	57,1		
M.H.	23,6		45,8						13,2
B.M.	13,2					55,7			13,7
Z.R.	33,8				55,9		54,3		
M.L.	23,3							40,0	25,0
K.A.	14,5							26,4	11,8
P.K.	8,8				52,1			11,6	
H.J.	5,1				29,8			44,1	
F.F.	20,8					59,2			
A.A.	19,6						90,1	46,2	29,7
Mittelwerte:	19,3	28,0	43,9	41,2	43,8	51,8	63,5	33,7	18,9

Tabelle II : Plasmacortisolwerte bei Patienten vor, während und nach der Operation.

1. Untergruppe: Verglichen mit Normalwerten sind die Ausgangswerte vor der Operation leicht erhöht, im Einzelfall kann man sehr hohe Werte (bis 40 µg/100 ml) finden. Während der Operation steigt der Cortisolspiegel erst sehr rasch, dann langsamer an, bis 6 Stunden nach Operationsbeginn der Höhepunkt erreicht ist (etwa 60 µg/100 ml). Dann erfolgt ein allmählicher Abfall, und 24 Stunden nach der Operation findet man Werte, die an der oberen Grenze des Normbereiches bzw. etwas darüber liegen. (s. Tabelle II).

Patient	vor Op.	3 Stunden nach Operationsbeginn	6 Stunden nach Operationsbeginn	24 Stunden nach Operationsbeginn
B.W.	8,2	55,8	80,9	23,6
F.E.	1,6	29,7	48,5	26,6
M.E.	3,0	56,8	61,2	40,3
H.H.	6,1	19,7	27,3	6,1
R.G.	0,0	16,7	30,0	20,0
Mittelwerte:	3,8	35,7	49,6	23,3

Tabelle III: Plasmacortisolwerte (in µg/100 ml) bei Patienten, die vor der Operation kristallines Dexamethason erhalten hatten.

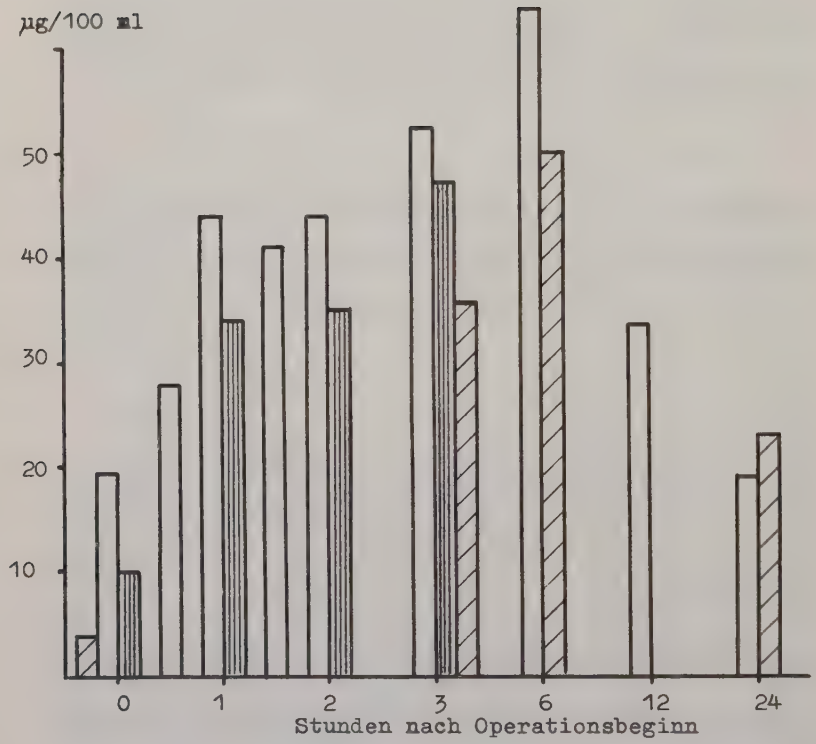
2. Untergruppe: Bei Patienten die am Vorabend und morgens 1 Stunde vor der Operation jeweils 4 mg kristallines Dexamethason erhalten hatten, sind die Ausgangswerte vor der Operation deutlich erniedrigt, in einem Fall war kein Cortisol nachweisbar. 3 Stunden nach Operationsbeginn findet man

jedoch einen hohen Cortisolspiegel, der 6 Stunden nach Operationsbeginn noch weiter angestiegen ist. 24 Stunden nach der Operation liegen die Werte nur noch etwas über dem Normalen. (s. Tabelle III).

Patient	vor Op.	1 Stunden nach Operationsbeginn	2	3
K.H.	10,9	20,3	42,2	28,1
Z.Ch.	7,1		24,1	38,2
B.H.	19,6	37,0	51,8	53,5
W.L.	8,8	41,2		45,6
R.H.	6,3	22,7	26,8	42,1
M.A.	7,5	25,0	29,2	
Mittelwerte:	10,0	34,2	34,8	47,1

Tabelle IV: Plasmacortisolwerte (in µg/100 ml) bei Patienten, die vor der Operation 50 mg Prednisolon erhalten hatten.

3. Untergruppe: Bei Patienten, die unmittelbar vor der Operation 50 mg Prednisolon i.v. injiziert bekommen hatten, sind die Ausgangswerte unauffällig. In der 1. Stunde nach Beginn der Operation erfolgt ein sehr rascher Anstieg der Cortisolkonzentration im Blut, der Anstieg hält auch in der 2. und 3. Stunde noch an; es sind dann Werte von etwa 47 µg/100 ml erreicht. (s. Tabelle IV und Abb. 2).



Plasmacortisolwerte bei Patienten vor, während und nach der Operation.

Plasmacortisolwerte bei Patienten, die vor der Operation kristallines Dexamethason i.m. erhalten hatten.

Plasmacortisolwerte bei Patienten, die vor der Operation 50 mg Prednisolon i.v. erhalten hatten.

Abb. 2

V. ERÖRTERUNG DER ERGEBNISSE

1.) Untergruppe von 20 Patienten, die ohne Corticoidmedikation operiert worden waren:

Im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchern (40, 50) fanden wir, daß die Ausgangswerte vor der Operation deutlich erhöht sind. Diese Aktivierung der Nebennierenrinde wird wahrscheinlich durch die psychische Belastung hervorgerufen, die individuell verschieden ist (Werte von 5 - 40 µg/100 ml). Daß emotionale Belastung ein sehr wirksamer Faktor ist, haben gezielte Untersuchungen am Menschen (11, 13, 19) und an Tieren (30) überzeugend demonstriert.

Im allgemeinen sind die Ausgangswerte 24 Stunden nach der Operation wieder erreicht. Nur unter besonderen Bedingungen findet man dann noch erhöhte Cortisolwerte: bei postoperativen Komplikationen, nach Operationen in Hypothermie und nach großen Eingriffen am Thorax wie Lobektomie, Pneumektomie, Thorakoplastik. In diesen Fällen ist vielleicht durch die veränderte erschwerte Atmung eine anhaltende Belastung gegeben, die auch noch einige Tage nach der Operation fortbestehen kann (9,50,53).

2.) Patienten die vor der Operation synthetische Corticosteroide erhalten hatten:

Um diese Versuchsergebnisse richtig zu deuten, muß zuerst geklärt werden, wie hoch die Konzentration der zugeführten synthetischen Corticoide im Blut ist.

Bei der i.m. Injektion ist die Resorption - abhängig von der Kristallgröße - und die Verteilung im Organismus nicht genau bekannt. Aber man weiss, daß schon 1 1/2 Stunden nach der Injektion von kristallinem Prednisolon der Corticoidspiegel seinen Höhepunkt erreicht hat, um dann kontinuierlich abzusinken, bis nach 23 Stunden kein Prednisolon mehr im Blut nachweisbar ist (3). Resorption und Eliminierung gehen also langsamer vor sich als bei der i.v.Injektion.

Verwendet man Dexamethason in kristalliner Form, und injiziert es am Abend vor der Operation, so findet man 12 Stunden danach stark erniedrigte Plasmacortisolwerte; die Wirkung des Dexamethason hält also noch an. 1 Stunde vor der Operation erfolgt dann die 2. Injektion. Die Blutkonzentration von Dexamethason dürfte nach diesen 2 Injektionen Werte erreichen, die den durch die Operationssituation erhöhten Cortisolwerten aequivalent sind.

Verwendet man Prednisolon und gibt dies als i.v.Injektion, so sind die Verhältnisse übersichtlicher. Die darüber vorliegenden Arbeiten zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse.

Ein Teil der Untersucher (27) findet 15 Minuten nach Injektion von 25 mg Prednisolon-Na-succinat 31,2 % im Plasma, entsprechend einer Konzentration von 228 µg/100 ml. Die Halbwertzeit läßt sich auf 126 Minuten errechnen. Andere Untersuchungen (51, 44) zeigen, daß 15 Minuten nach Injektion von 100 mg Prednisolon-Hemi-

succinat im Plasma eine Konzentration von 76 µg/100 ml vorhanden ist, das entspricht 2,24 % des zugeführten Corticoids. Die Halbwertzeit wird mit 175 bzw. 204 Minuten angegeben.

Der Berechnung der Prednisolon im Plasma haben wir ein Körpergewicht von 75 kg und ein diesem Gewicht entsprechendes Plasmavolumen von 3 000 ml zugrundegelegt, dabei die ungünstigsten Verteilungsverhältnisse (im Blut 2,24 %) angenommen. Unter diesen Bedingungen errechnet man 15 Minuten nach Injektion von 50 mg Prednisolon eine Konzentration von 42 µg/100 ml. Berücksichtigt man, daß Prednisolon etwa 5 mal so wirksam ist wie Cortisol, (12,16) dann entsprechen 42 µg/100 ml einem Cortisolspiegel von 210 µg/100 ml. 3 Stunden nach Injektion ist die Konzentration des Prednisolon auf 21 µg/100 ml abgefallen, was einem Plasmacortisol von 105 µg/100 ml entspräche.

Injiziert man 5 - 10 Minuten vor Operationsbeginn 50 mg Prednisolon, so kann man schon zu Beginn der Operation eine Konzentration voraussetzen, die um ein Mehrfaches höher ist, als der durch den operativen Eingriff zu erwartende erhöhte Cortisolspiegel. Daß es dennoch zu einer Aktivierung der Hypophyse mit vermehrter ACTH-Ausschüttung und dementsprechend vermehrter Eigenproduktion von Cortisol kommt, ist aus dem weiteren Anstieg des Plasmacorti-

solspiegels zu ersehen. Der Anstieg erfolgt etwa um die gleiche Menge, wie wir sie bei unseren Untersuchungen ohne Substitution aber under Operationsbelastung gefunden haben. Es summieren sich also das substituierte Corticoid und das trotz der zu erwartenden ACTH-Blockade sezernierte Cortisol.

Unsere Ergebnisse stimmen gut überein mit denen von ESTEP u. Mitarb. (10). Bei diesen Untersuchungen am Menschen wurde Dexamethason teils als i.m. Injektion (8 mg) verabreicht, teils als stündlich wiederholte i.v. Injektion (5 und 10 mg) vor und während der Operation. Es konnte damit in keinem Fall eine Hemmung der ACTH Ausschüttung erzielt werden. Eine Dauerinfusion von Cortisol (50 mg je Stunde), die einen Plasmacortisolspiegel von 100 - 500 µg/100 ml aufrechterhielt, war ebensowenig wirksam; die Plasmakonzentration von ACTH war gleich hoch wie bei der unbehandelten Kontrollgruppe.

Ganz ähnliche Ergebnisse hat man im Tierexperiment an Ratten gefunden, wo die Versuchsbedingungen einfacher und übersichtlicher gestaltet werden können (47, 20, 21). Durch Infusionen kann man hierbei erreichen, daß über beliebig lange Zeit im Blut eine konstant hohe Corticosteronkonzentration vorhanden ist, die höher ist als die Konzentration, die beim normalen Tier nach bestimmten Belastungen auftritt.

Unterwirft man nun diese Versuchstiere Belastungen, zeigt sich, daß die ACTH-Ausschüttung überhaupt nicht gehemmt wird. Der Corticosteronspiegel steigt an wie beim normalen Vergleichstier, es addieren sich das exogene Corticosteron, das durch die Infusion zugeführt wird, und das endogene Corticosteron, das die Nebenniere als Reaktion auf diese Belastung produziert.

Ganz entgegengesetzte Ergebnisse und Deutungen haben SAYERS u. SAYERS (1947) und YATES u. Mitarb. (1961) veröffentlich (41, 56, 57).
Sie meinten, bewiesen zu haben, daß die ACTH-Ausschüttung und damit die Aktivität der Nebennierenrinde vom Corticosteroidspiegel im Blut kontrolliert würde.

Bei der Deutung dieser Befunde ist aber entscheidend, daß die Corticosteronkonzentration im Augenblick der Belastung berücksichtigt wird; denn selbst mit der "niedrigen" Dosis von 12 bzw. 60 µg Corticosteron werden im Blut Konzentrationen von 122,5 bzw. 397,5 µg/100 ml erreicht, die dann allerdings rasch abfallen. Solche excessiv hohen Konzentrationen sind wirksam, wenn schon 15 - 30 Sekunden nach der Injektion die Ratten der Belastung (Histamin-Injektion) unterworfen werden. Eine Freisetzung von ACTH wird in diesem Fall unterdrückt.
Ähnlich sind die Ergebnisse von SAYERS u. SAYERS zu deuten: Die Dosierung ist zwar relativ niedrig, und

zur Zeit der Belastung ist im Blut ein Corticosteronspiegel von nur 97 µg/100 ml vorhanden, wie man nachträglich errechnet hat (47); doch diese Konzentration ist offenbar ausreichend, um die Reaktion der Nebennierenrinde auf die milde Belastung durch Kälte vollständig zu hemmen.

Nur ganz massive Dosen von Corticoiden, die über längere Zeit eine entsprechend hohe Konzentration im Blut gewährleisten, können im Tierversuch die Freisetzung von ACTH auf Belastung für viele Stunden vollständig blockieren, (54, 55, 18, 41, 16, 38). Bei Ratten ist folgende Dosierung notwendig: mindestens 5 mg Prednisolon oder 1 mg Dexamethason; beim Menschen würde das der Dosierung von etwa 2 000 mg Prednisolon oder 400 mg Dexamethason entsprechen. Es ist jedoch dabei auffällig, daß zwischen der Höhe des Corticosteronspiegels einerseits und der Hemmung der ACTH Ausschüttung andererseits keine zeitliche Correlation besteht (46).

Die hemmende Wirkung ist 2 - 10 Stunden nach der Injektion am größten, während nach 15 - 30 Minuten bereits die Höchstkonzentration im Plasma erreicht wird; 4-6 Stunden später findet man bereits wieder normal hohe Werte.

Daß die Freisetzung von ACTH nur bedingt vom Corticoidspiegel im Blut kontrolliert wird, zeigen auch Untersuchungen an adrenalektomierten Ratten (22, 23, 52). Nach doppelseitiger Adrenalekotmie steigt der ACTH-Spiegel nur langsam an, erst nach 2 Wochen sind deut-

lich erhöhte Konzentration vorhanden. Wenn man diese Tiere dann Belastungen unterwirft, wird darüberhinaus noch mehr ACTH freigesetzt. Diese zusätzliche Ausschüttung von ACTH wird zwar durch Hydrocortison (4 mg je 100 gr Gewicht) unterdrückt, es gelingt aber nicht, den schon in Ruhe erhöhten ACTH-Spiegel zu senken.

An welcher Stelle die Hemmung der ACTH-Ausschüttung angreift ist noch umstritten. Extrakte aus dem Hypothalamus konnten bei Ratten die Wirkung von 0,5 mg Dexamethason nicht aufheben, es wird deshalb die Ansicht vertreten, die Hypophyse selbst sei der Angriffspunkt (55). Andererseits hat sich gezeigt, daß Corticoidkristalle, die in die Hypophyse implantiert worden waren, keine hemmende Wirkung hatten; die gleiche Menge an Corticoidkristallen kann aber die ACTH-Ausschüttung vollständig blockieren, wenn sie in bestimmte Bezirke des Hypothalamus gelegt werden (5, 45).
Schließlich hat sich im Tierversuch an Ratten gezeigt, daß die nach Decortication bzw. Entfernung des gesamten Gehirnes auftretende Überproduktion von ACTH und Nebennierenrindenhormonen durch eine Infusion von Dexamethason (5 mg je Stunde) nicht mehr beeinflußt werden kann (8).
Es ist demnach wahrscheinlich, daß die zugeführten Corticosteroide am Hypothalamus angreifen, und die Produktion bzw. Freisetzung des CRF hemmen.

Es erhebt sich oft die Frage, ob man in der kritischen Situation einer Operation bei kreislaufgeschädigten Patienten prophylaktisch Corticoide geben darf, um die Kreislaufverhältnisse dadurch zu stabilisieren. Trotz der günstigen Wirkungen (29) - die Patienten überstehen die Operation besser, es treten weniger Komplikationen auf, und die Rekonvaleszenz ist verkürzt - hat man sich bislang davor gescheut, denn man fürchtete, durch die exogen zugeführten Corticosteroide die Eigenproduktion der Nebennierenrinde zu hemmen.
Diese Befürchtungen erweisen sich jedoch als unbegründet, denn durch therapeutische Gaben von Corticoiden in der verwendeten Dosierung wird die Aktivität der Nebennierenrinde nicht gehemmt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der Arbeit wird anhand von Plasmacortisolbestimmungen über die Aktivität der Nebennierenrinde unter Belastung und gleichzeitiger Substitution mit synthetischen Corticosteroiden berichtet. Die Corticosteroide wurden entweder in kristalliner Form am Vorabend der Operation oder in wasserlöslicher Form direkt vor Beginn der Operation gegeben. Blutproben zur Bestimmung des Plasmacortisols wurden jeweils vor, während und nach den Operationen entnommen.

Es zeigte sich, dass ein vorgegebener hoher Corticoidspiegel im Blut die Aktivierung der Nebennierenrinde durch Belastung nicht hemmt. Wegen der geringen Zahl von Versuchen und der grossen Streubreite kann über die möglicherweise vorhandenen quantitativen Unterschiede keine sichere Aussage gemacht werden.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1.) Bethune,J.E., D.H.Nelson and G.W.Thorn
Plasma adrenocorticotrophic hormone in Addison's disease and its modification by the administration of adrenal steroids.
J.clin.Invest. 36,1701,(1957)

2.) Bojesen,E. and J.Egense
Elimination of endogenous corticosteroids in vivo. The effects of hepatectomy and total abdominal evisceration in the acutely adrenalectomized cat, and the effect of muscular exercise and insuline administration on the isolated hindquarter preparation.
Acta endocr. 33, 347 (1960)

3.) Brilmayer,H. und F.Leupold
Blut-Steroid-Spiegel nach intramuskulärer Anwendung von 6-Methyl-Prednisolon.
Klin. Wschr. 39, 551 (1961)

4.) Brown,H., E.Englert, S.Wallach and E.L.Simons
Metabolism of free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects.
J.clin. Endocr. 17, 1192 (1957)

5.) Chowers,J., S.Feldman and J.M.Davidson
Effects of intrahypothalamic crystalline steroids on acute ACTH secretion.
Amer. J. Physiol. 205, 671 (1963)

6.) Cooper,C.E. and D.H.Nelson
ACTH-levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients.
J. clin. Invest. 41, 1599 (1962)

7.) Duyck,C.
Lack of correlation between body weight and corticosterone secretion in the rat.
Endocrinology 75, 822 (1964)

8.) Egdahl,R.H.
The effects of steroid administration on pituitary adrenal secretion in the dog.
J. clin. Invest. 43, 2178 (1964)

9.) Elman,R., T.E.Weichselbaum, J.C.Moncrief and H.W.Markgraf
Adrenal cortical steroids following elective operations. Quantitative studies in the peripheral plasma of 17-hydroxy- and 17-desoxy corticosteroids.
A.M.A.Arch. Surg. 71, 697 (1955)

10.) Estep,H.L., D.P.Island, R.L.Ney and G.W.Liddle
Pituitary-adrenal dynamics during surgical stress.
J. clin. Endocr. 23, 419 (1963)

11.) v.Euler,U.S., C.A.Gemzell, L.Levi, and G.Strömm
Cortical and medullary adrenal activity in emotional stress.
Acta endocr. 30, 567 (1959)

12.) Fekete,G. and P.Görög

The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoids on adrenal steroidogenesis at the adrenal level.

J. Endocr. 27, 123 (1963)

13.) Fiorica,V. and S.Muehl

Relationship between plasma levels of 17-hydroxy-corticosteroids (17-OH-CS) and a psychological measure of manifest anxiety.

Psychosom. Med. 24, 596 (1962)

14.) Guillemin,R.

Le contrôle neurohumeral de la fonction adrénocorticotrophique hypophysaire.

Schweiz. med. Wschr. 90, 1328 (1960)

15.) Goldman,H.

Effect of acute stress on the pituitary gland: Endocrine blood flow.

Endocrinology 72, 588 (1963)

16.) Hamburger,Chr.

Assay of corticotrophin. Prednisolon pretreatement instead of hypophysectomy in the adrenal ascorbic acid depletion test.

Acta endocr. 35, 594 (1960)

17.) Haus,E. und Halberg,F.

Der circadiane Adrenalzyklus und seine Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde.

Wien. Ztschr. inn. Med. 43, 361 (1962)

18.) Hodges,J.R.

The effect of cortisone acetat on the secretion of adrenocorticotrophic hormone by the adenohypophysis.

J. Endocr. 10, 173 (1954)

19.) Hodges,J.R., M.T.Jones and M.A.Stockam

Effect of emotion on blood corticotrophin and cortisol concentration in man.

Nature (Lond.) 193, 1187 (1962)

20.) Hodges,J.R. and M.T.Jones

The effect of injected corticosterone on the release of adrenocorticotrophic hormone in rats exposed to acute stress.

J. Physiol. 167, 30 (1963)

21.) Hodges,J.R. and M.T.Jones

Some observations on the role of corticosteroids in controlling the adrenocorticotrophic activity of the pituitary gland.

J. Endocr. 31, XX (1965)

22.) Hodges,J.R. and J.Vernikos

Influence of circulating adrenocorticotrophin on the pituitary adrenocorticotrophic response to stress in the adrenalectomized rat.

23.) Hodges,J.R. and J.Vernikos

The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands

of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized rats.
J.Physiol. 150, 683 (1960)

24.) Hume,D.M., C.C.Bell and F.Bartter
Direct measurement of adrenal secretion during operative trauma and convalescence.
Surgery 52, 174 (1962)

25.) Ingle,D.J. and E.C.Kendall
Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin.
Science 86, 245 (1937)

26.) Kaiser,E., P.Brühl, G.W.Oertel
Blutverlust und Plasmasteroide.
Klin. Wschr. 40 170 (1962)

27.) Karl,H.J.
Untersuchungen über den Plasmagehalt und die Ausscheidung von 1-Dehydro-17-Hydroxycorticosteroiden nach Belastung mit Prednisolon beim Menschen.
Klin. Wschr. 37, 495 (1959)

28.) Korpassy,B.
La neurosécrétion et le contrôle hypothalamique de la fonction adrénocorticotropique de l'adénohypophyse.
Ann. Endocr. 22, 248 (1961)

29.) Larsonneur,B.
Intramuskuläre Verabreichung von Hydrocortison-Azetat und Prednisolon-Azetat in der Chirurgie.
Die Medizinische 1959/3, 130

30.) Mason,J.W., J.V.Brady, E.Polish, J.A.Bauer, J.A.Robinson, R.M.Rose
Patterns of corticosteroid and pepsinogen change related to emotional stress in the monkey.
Science 133: 1596, 1961

31.) Mattingly,D.
A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma.
J.clin.Path. 15:374, 1962

32.) Mialhe-Voloss,C. et B.Koch
Bilan corticostérone-corticotrophine:Application à l'étude de la greffe hypophysaire chez le rat.
Ann.Endocr.(Paris) 25:305, 1964

33.) Migeon,C.J., F.H.Tyler, J.P.Mahoney, A.A.Florentin H.Castle, E.L.Bliss and L.T.Samuels
The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticoids in normal subjects.
J.clin.Endocr. 16:622, 1956

34.) De Moor,P., O.Steeno, M.Raskin and A.Hendrikx
Fluorimetric determination of free plasma 11-hydroxycorticosteroids in man.
Acta endocr. 33:297, 1960

35.) Ney,R.L., N.Shimizu, W.E.Nicholson, D.P.Island and G.W.Liddle
Correlation of plasma ACTH concentration with adrenocortical response in normal human subjects, surgical subjects and patients with Cushing's disease.
J.clin.Invest. 42: 1669, 1963

36.) Nugent,C.A., K.Eik-Nes and F.H.Tyler
A comparative study of the mtabolism of hydrocortisone and prednisolone.
J.clin.Endocr. 19:526, 1959

37.) Perkoff,G.T., K.Eik-Nes, C.A.Nugent, H.L.Fred, R.A.Nimer, L.Rush,L.T.Samuels and F.H.Tyler
Studies on the diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticoids in man.
J.clin.Endocr. 19:432, 1959

38.) Pfeiffer,E.F., W.E.Vaubel, K.Retienek, D.Berg, H.Ditschuneit
ACTH-Bestimmung mittels Messung des Plasma-Corticosterons der mit Dexamethason hypophysenblokkierten Ratte.
Klin.Wschr. 38:980, 1960

39.) Rerup,C. and P.Hedner
The effect of pentobarbital (Nembutal, Mebumal, NFN) on corticotrophin release in the rat.
Acta endocr. 39:518, 1962

40.) Sandberg,A.A., K.Eik-Nes, L.T.Samuels and F.H. Tyler
The effect of surgery on the blood levels and metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in man.
J.clin.Invest. 33:1509, 1954

41.) Sayers,G. and M.A.Sayers
Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress.
Endocrinology 40:265, 1947

42.) Selye,H.
A syndrome produced by diverse nocuous agents.
Nature (Lond.) 138:32, 1936

43.) Selye,H.
Studies on adaptation.
Endocrinology 21:169, 1937

44.) Slaunwhite,W.R. and A.A.Sandberg
Disposition of radioactive 17-hydroxy-progesterone, 6α-methyl-17α-acetoxyl-progesterone and 6α-methylprednisolone in human subjects.
J.clin.Endocr. 21:753, 1961

45.) Smelik,P.G. and Ch.H.Sawyer
Effects of implantation of cortisol into the brain stem or pituitary gland on the adrenal response to stress in the rabbit.
Acta endocr. 41:561, 1962

46.) Smelik,P.G.
Relation between blood level of corticoids and their inhibiting effect on the hypophyseal stress response.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 113:616 1963

47.) Smelik,P.G.
Failure to inhibit corticotrophin secretion by experimentally induced increases in corticoid levels.
Acta endocr. 44:36, 1963

48.) Suzuki,T., K.Yamashita, M.Kamo and K.Hirai
Effect of sodium pentobarbital and sodium hexobarbital anesthesia on the adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion rate in the dog.
Endocrinology 70:71, 1962

49.) Suzuki,T., K.Hirai, H.Yoshio, K.-J.Kurouji and T.Hirose
Effect of eserine and atropine on adrenocortical hormone secretion in unanesthetized dogs.
J.Endocr. 31:81, 1964

50.) Swan,H., D.Jenkins and M.L.Helmreich
The adrenal cortical response to surgery. III.Changes in plasma and urinary corticosteroid levels during hypothermia in man.
Surgery 42:202, 1957

51.) Tamm,J. and K.D.Voigt
Free and bound 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine following a rapid intravenous injection of prednisolone-hemisuccinate and prednisone-glycinate.
Acta endocr. 31:329, 1959

52.) Vernikos-Danellis,J.
Effect of acute stress on the pituitary gland: Changes in blood and pituitary ACTH concentrations.
Endocrinology 72: 574, 1963

53.) Vikari,S.J. and B.H.Thomasson
On the changes in plasma 17-hydroxycorticosteroid levels during surgical procedures.
Acta endocr. 24:361, 1957

54.) de Wied,D. and J.A.Mirsky
The action of Δ^1hydrocortisone on the antidiuretic and adrenocorticotrophic responses to noxious stimuli.
Endocrinology 64:955, 1959

55.) de Wied,D.
The site of the blocking action of dexamethasone on stress-induced pituitary ACTH release.
J.Endocr. 29: 29, 1964

56.) Yates,F.E., S.E.Leeman, D.W.Glennister and M.F.Dallman
Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin-releasing stimuli in the rat:Evidence for the reset of an endocrine feedback control.
Endocrinology 69:67, 1961

57.) Yates,F.E. and J.Urquhart
Control of plasma concentration of adrenocortical hormones.
Physiol.Rev. 42: 359, 1962

L E B E N S L A U F

Am 26. Mai 1938 wurde ich, Martin Petersen, als Sohn des Dr.med.Waldemar Petersen und seiner Ehefrau Irmgard geb. Blasius in Oschersleben/Bode geboren. Nach siebenjährigem Besuch der Grundschule in Oschersleben/Bode besuchte ich bis zur Reifeprüfung am 6. März 1958 das Gymnasium in Braunlage.

Im SS 1958 begann ich an der Universität Göttingen mit dem Medizinstudium.Ich bestand dort im Frühjahr 1959 die naturwissenschaftliche und im Hebst 1960 die ärztliche Vorprüfung.Nach je einem klinischen Semester in Göttingen und Kiel ging ich an die Universität Tübingen, wo ich am 9.Dezember 1964 die ärztliche Prüfung ablegte.